

Aus dem Pathologischen Institut des Stadtspitals Triemli
(Chefarzt: Prof. Dr. R. E. Siebenmann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. R. E. Siebenmann

**Paraneoplastisches eosinophiles Leukämoid
mit Thromboendocarditis parietalis
eosinophilica bei malignem Melanom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
RENÉ SIEBENSCH
EN von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Chr. Hedinger

Zürich 1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0032

Aus dem Pathologischen Institut des Stadtspitals Triemli
(Chefarzt: Prof. Dr. R. E. Siebenmann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. R. E. Siebenmann

**Paraneoplastisches eosinophiles Leukämoid
mit Thromboendocarditis parietalis
eosinophilica bei malignem Melanom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
RENÉ SIEBENSCHEN
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Chr. Hedinger

Zürich 1977

Schwabe & Co · Verlag · Basel



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
107. Jahrgang 1977, Nr. 36, Seite 1257-1265

Meinen Eltern

Curriculum vitae

Am 7. März 1950 wurde ich in Zürich geboren. Hier besuchte ich die Primarschule und anschliessend das Gymnasium, das ich im Herbst 1968 mit der Maturitätsprüfung Typ B abschloss. Im gleichen Jahr immatrikulierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich. Den grössten Teil meiner Praktika absolvierte ich in verschiedenen Spitälern in Lausanne. Sämtliche Prüfungen legte ich an der Universität Zürich ab, wo ich auch im Herbst 1975 das eidgenössische medizinische Staatsexamen bestand.

Seit Januar 1976 bin ich als Assistent am Pathologischen Institut des Stadtsitals Triemli tätig.

Ganz besonders danken möchte ich an dieser Stelle meinem Chef, Herrn Prof. Dr. R. Siebenmann, für die Übertragung des Dissertationsthemas sowie für seine wertvollen Ratschläge, Anregungen und die allzeit gewährte Hilfe während der Anfertigung dieser Arbeit.

Herzlichen Dank auch meiner Gerda für die Korrekturarbeiten und Betreuung des Manuskripts.

Zusammenfassung. Es wird über eine eosinophile leukämoide Reaktion mit thrombotischer eosinophiler Parietalendokarditis bei einem 58jährigen Mann mit metastasierendem malignen Melanom berichtet. Es handelt sich um die erstmalige Beobachtung bei einem solchen Tumor. Das eosinophile Leukämoid entwickelte sich 4 Jahre nach Exzision des Primärtumors im Verlauf einer klinisch nachweisbaren, rapid zuneh-

menden Lebermetastasierung in den 2 letzten Lebensmonaten. Es erreichte Maximalwerte von 102 300 Leukozyten pro mm^3 und 65% Eosinophilen. Die eosinophile Parietalendokarditis mit frischer Thrombose an der linken Kammerhinterwand wurde erst autopsisch festgestellt und hatte zu einem Milzinfarkt geführt. Die Beobachtung wird mit 63 Fällen von eosinophilem Leukämoid bei malignen Tumoren und 6 Fällen mit zusätzlicher Endocarditis parietalis des Schrittmums verglichen. Die Pathogenese des eosinophilen Leukämoids als direktes und der Parietalendokarditis als zusätzliches, indirektes paraneoplastisches Phänomen wird diskutiert.

Summary. A case of an eosinophilic leukemoid reaction associated with metastasizing malignant melanoma and thrombotic eosinophilic parietal endocarditis in a 58-year-old white male is reported. No similar cases were found in the literature. The leukemoid reaction with leukocytosis of up to 102 300 white cells per μl , 65% of which were eosinophils, was observed during the last two months of life of the patient, who died of multiple metastasis of malignant melanoma. The primary malignant melanoma had been excised

four years before death. The parietal endocarditis was localized on the posterior wall of the left ventricle and was found incidentally at autopsy. The association of leukemoid eosinophilic reaction with consecutive eosinophilic thrombotic parietal endocarditis is believed to be part of a paraneoplastic syndrome. 63 published cases of paraneoplastic eosinophilic leukemoid reaction and 6 published cases of malignant tumor with eosinophilia and additional parietal endocarditis were found. The pathogenesis of these conditions is discussed.

RÜTTNER hat kürzlich [26] mit einem Vergleich zwischen dem Originalfall von LÖFFLER und zwei eigenen, neuen Beobachtungen die Diskussion um die Pathogenese der Endocarditis parietalis eosinophila neu eröffnet und sieht den wesentlichen gemeinsamen pathogenetischen Faktor in der Bluteosinophilie. Er hat überdies gemeinsam mit KEISER et al. [16] gezeigt, dass eine Hypereosinophilie mit konsekutiver Löffler'scher Endokarditis beim Lymphogranuloma malignum Hodgkin als paraneoplastisches Syndrom auftreten kann. Wir möchten hier erstmals über das Auftreten eines eosinophilen Leukämoids mit Endocarditis parietalis Löffler bei einem Patienten mit metastasierendem malignem Melanom berichten und – die RÜTTNERsche Beobachtung erweiternd – der Frage nachgehen, inwiefern Eosinophilie einerseits und Parietalendokarditis andererseits im Gefolge einer malignen Neoplasie auftreten.

Eigene Beobachtung

W. M., geb. 1908, Gastwirt, bisher stets gesund, bemerkt Anfang 1967 das Grösserwerden eines angeblich seit Geburt bestehenden Pigmentflecks am Nacken. Die histologische Untersuchung des

Exzisats (Pathologisches Institut der Universität Zürich, BZ Nr. 3740/67) ergibt ein *malignes Melanom* (invasiv, ohne Randaktivität, Stufe IV nach Clark und Mihm). Im entzündlichen Randinfiltrat sind keine Eosinophilen nachweisbar. Röntgennachbestrahlung. Im Mai 1968 muss ein lokales Hautrezidiv am Rande des Bestrahlungsfeldes exzidiert und im November 1968 ein erneutes Lokalrezidiv in Haut und Subkutis entfernt werden. Die histologische Untersuchung (Dermatologische Universitätsklinik Zürich, Nr. 1220/68) ergibt im peritumoralen entzündlichen Infiltrat sehr viele *eosinophile* Granulozyten. Im Januar 1969 findet sich im peripheren Blut eine Leukozytose von 10300/mm³ mit 10% Eosinophilen.

In der Folge allmähliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes und 1970 Gewichtsverlust und Anstrengungsdyspnoe, bis im November 1970 radiologisch ein metastasenverdächtiger Lungenherd auftritt. Der Hausarzt stellt in den folgenden zwei Monaten eine zunehmende Leukozytose bis zu 25000/mm³ fest und weist den Patienten deshalb und wegen rapider Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Schmerzen und Meläna im Januar 1971 mit der Verdachtsdiagnose Leukämie in die Medizinische Klinik des Limmatalspitals ein.

Hier findet sich beim nun 62jährigen Patienten in reduziertem Allgemeinzustand eine vergrösserte, derbe, druckdolente Leber und radiologisch ein unscharf begrenzter Rundschatten auf Höhe der 4. Rippe links. Laparoskopie und Leberbiopsie (BTZ Nr. 250 und 406/71) bestätigen das Vorliegen von Lebermetastasen des malignen Melanoms. Überdies zeigt sich in den Portalfeldern eine unspezifische entzündliche Infiltration mit massenhaft eosinophilen Granulozyten.

Blutsenkung 23 mm/1. Std., Hämoglobin 17,9 g%, Hämatokritwert 51%. Das *periphere Blutbild* ergibt 46 000 Leukozyten pro mm³, davon 13,5% Stabkernige, 33% Segmentkernige, 38,5% Eosinophile, 0,5% Basophile, 6,0% Monozyten und 8,5% Lymphozyten. Keine unreifen Formen. Thrombozyten 151 000/mm³.

Die Entwicklung der Werte für Hämoglobin, Thrombozyten, Gesamtleukozytenzahl und Eosinophilenzahl pro mm³ ist in Abb. 1 festgehalten. Die Leukozyten steigen innert 2 Wochen auf über 80 000/mm³ und trotz Einleitung einer Prednisonbehandlung weiter bis auf 102 000/mm³; sie fallen erst nach zusätzlicher Gabe von Myleran allmählich auf terminale Werte von 55 000–75 000/mm³. Die eosinophilen Granulozyten steigen dabei parallel bis zu absolut 53 000/mm³. Leider fehlen weitere Bestimmungen unter der eingeleiteten Prednison- und Myleran-Behandlung. Terminal betragen sie aber immer noch 45 000/mm³. Die Thrombozytenwerte schwanken zunächst zwischen 90 000 und 150 000/mm³, sind also schon vor der

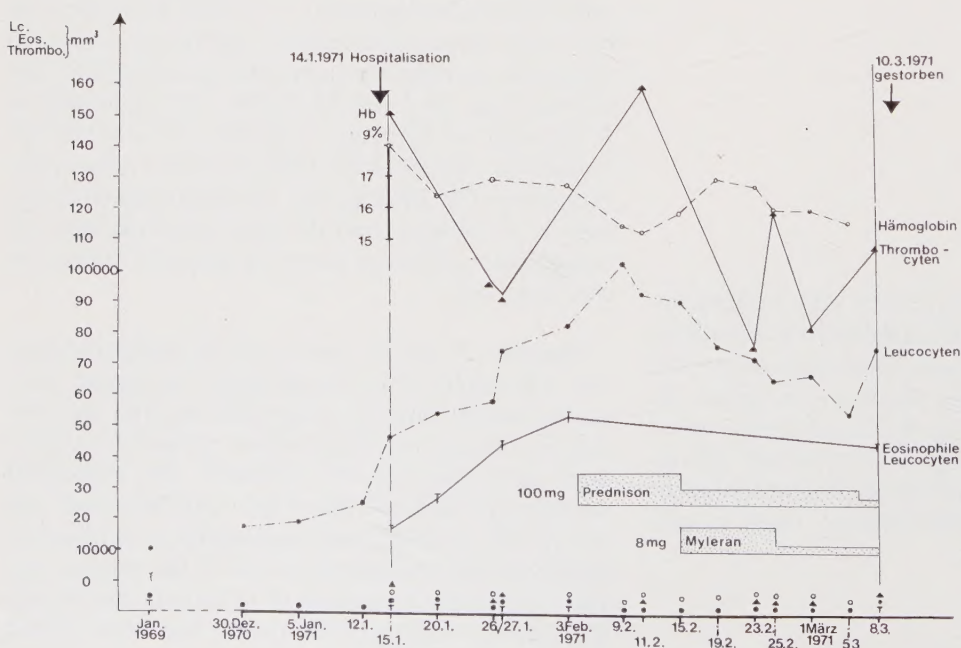


Abb. 1. Metastasierendes malignes Melanom mit paraneoplastischem eosinophilem Leukämoid: Verlauf der hämatologischen Befunde während der letzten Lebensmonate, nach Auftreten von Lungenmetastasen im November 1970 und während zunehmender Lebermetastasierung.

Behandlung etwas vermindert. Unter Myleran fallen sie bis auf 75 000, steigen aber nach Reduktion der Dosis wieder an auf über 100 000/mm³.

Qualitativ fallen einzig eine Vergrösserung und Hypersegmentierung der Eosinophilen sowie eine grobe Neutrophilengranulierung auf. Keinerlei unreife oder pathologische Formen. Auch das Knochenmarkpunktat ergibt lediglich eine Vermehrung der eosinophil granulierten Zellen von normal 4% auf 40% ohne pathologische Formen. Alkalische Leukozytenphosphatase 0. Kein Philadelphia-Chromosom in den Leukozytenkulturen. Fibrinogen mit 370 mg% am 16. Febr. 1971 normal. Milz und Lymphknoten nicht vergrössert.

Herz normal gross, über der Mitrals ein diskretes systolisches Geräusch, keine Stauungsorgane.

Alkalische Phosphatase 124 IE. Im Stuhl keine Parasiteneier.

Unter raschem körperlichem Zerfall stirbt der Patient am 10. März 1971.

Autopsie (BTZ 84/71)

Metastasierendes, vorwiegend amelanotisches malignes Melanom mit klein- und grobknotiger Metastasenleber. Kleinknotige Lungenmetastasen. Metastasen in den portalen, pankreatikoduodenalen, paraaortal-abdominalen, iliakalen, tracheobronchialen und zervikalen Lymphknoten. Ikterus und Cholestase der Leber und allgemeiner Ikterus. Aszites, ca. 4000 ml. Terminale Mesenterialvenenthrombose. Beginnende hämorrhagische Infarzierung des Ileums und ulzerös-hämorrhagische Ileokolitis. Hämorrhagische Magenschleimhauterosionen mit 500 ml kaffeesatzartigem Blut im Magen. Chronisch rezidivierende Pankreatitis mit Fettgewebsnekrosen.

Eosinophiles Leukämoid laut klinischer Angabe: myelozytäre eosinophile Hyperplasie des Knochenmarks, massenhaft eosinophile Granulozyten in den Blutgefässen und den jeweiligen entzündlichen Infiltraten, geringe hämorrhagische Diathese mit Schleimhaut- und Hautblutungen.

Subakute *Endomyocarditis parietalis eosinophilica* (Löffler) mit zweifrankensteinstückgrosser Parietalthrombose an der Hinterwand der linken Herzkammer und am hinteren Papillarmuskel, diskrete eosinophile Myokardinfiltrate, Mitralinsuffizienz, Dilatatio cordis. Akute Stauungsorgane, anämische Milzinfarkte.

Allgemeine Arteriosklerose mit Geschwürs- und Thrombenbildung in der Bauchorta und älterem partiellem thrombotischem Verschluss der A. ilica communis links. Geringe Koronarsklerose mit feinfleckiger Myokardfibrose. Myoglanduläre Prostatahyperplasie. Hypertrophie und Lipoidentspeicherung der Nebennierenrinde. Struma adenomatosa colloides haemorrhagica. Gabelung der 4. Rippe links.

Dem Sektionsprotokoll seien folgende Einzelheiten entnommen:

Der Tumor hat zur Ausbildung einer riesigen Metastasenleber (Abb. 2) von 4120 g Gewicht geführt, wobei das Organ von unzählbaren, 0,5–1 cm bis zu 6 cm grossen, runden Geschwulstknoten dicht durchsetzt ist. Das restliche Lebergewebe ist braun-gelblich, dunkelrot gefleckt. Die Lymphknotenmetastasen sind weniger auffällig, meist nur mässig gross. In der Lunge finden sich vor allem subpleural zahlreiche kleine Tumorknötchen. Während die Leber- und Lymphknotenmetastasen fast ausschliesslich grau-weiss und markig sind, scheinen die Lungenmetastasen deutlich braun pigmentiert. Histologisch ist das Geschwulstgewebe gegenüber dem



Abb. 2. Lebermetastasen des malignen Melanoms.

Primärtumor und den ersten Rezidiven deutlich entdifferenziert, doch finden sich wie im Primärtumor vorwiegend spindelige, grosse Geschwulstzellen. Vielfach sind sie aber auch sehr polymorph geworden, zeigen auffällig oft vakuoläre Auftreibung des Zytoplasmas und im allgemeinen nur sehr spärlich Melaninpigment. Die Kerne sind sehr polymorph bis zur Bildung hyperchromatischer und bizarrer Riesenformen. Auffällig sind die recht zahlreichen, grossen eosinophilen Nukleolen. Pyknosen und Mitosen sind nicht sehr häufig. Besonders in der Leber zeigen die Tumorknoten oft Nekrosen und hämorrhagische Durchtränkung. Sowohl im schmalen Tumorstroma als auch im angrenzenden Gewebe sind besonders in der Leber ausserordentlich viele reife eosinophile Granulozyten nachweisbar. Mit anderen Entzündungszellen vermischt, kommen sie besonders gehäuft in der Nähe von Tumornekrosen vor, sind aber auch um das vitale Geschwulstgewebe und im vitalen Tumorstroma nachweisbar (s. Abb. 4a).

Das Knochenmark im Bereich der Wirbelsäule ist dunkelrot, und im rechten Femur zeigt sich blutbildendes, dunkelrotes Mark in der proximalen Metaphyse und proximalen Hälfte der Diaphyse. Von der Mitte der Diaphyse an setzt sich ein schmaler subkortikaler Streifen von blutbildendem Mark bis in das distale Drittel der Diaphyse fort. Histologisch ist das blutbildende Mark zellreich, es zeigt lebhaft Erythropoiese mit zahlreichen Erythronen. Die Myelopoiese ist ebenfalls lebhaft, wobei alle Stadien der Leukopoiese



Abb. 3. Thrombotische Endocarditis parietalis bei paraneoplastischem eosinophilem Leukämoid im Bereich der linken Kammerhinterwand, oberhalb des hinteren Papillarmuskels: Im Bereich der mehrfach längs eingeschnittenen Hinterwand gelb-bräunliche, flächenhafte Auflagerungen, zum Teil unter Einbezug von Sehnenfäden des hinteren Mitralsegels. Weissliche Verdickung des Endokards lediglich in der Umgebung der thrombotischen Auflagerungen und im Bereich des hinteren Papillarmuskels.

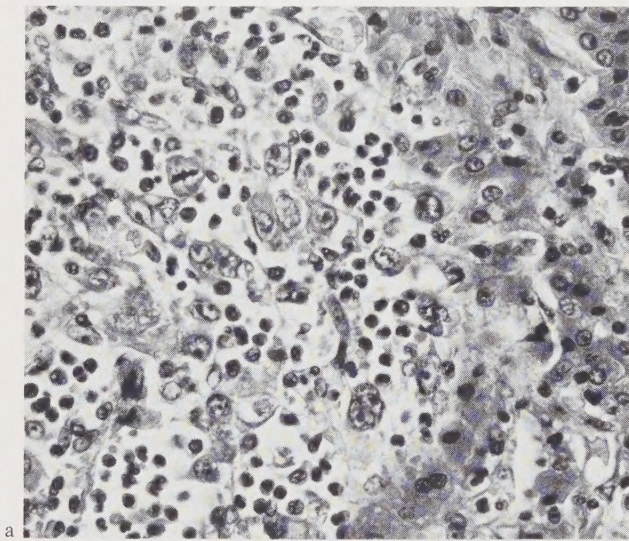
vertreten sind. Gegenüber der Norm fällt eine ausgeprägte Vermehrung der *eosinophil granulierten Zellen* auf. Es finden sich sowohl vermehrt eosinophile Myelozyten als auch Metamyelozyten und Segmentkernige. Bei all diesen Formen fallen keinerlei Kernatypien auf. Es sind keine Mitosen nachweisbar. Die Zellen sind nicht grösser als normal. Megakariozyten sind normal an Zahl, Form und Grösse vorhanden. Die *Tela ossea* ist intakt.

Bei der Durchsicht sämtlicher Organschnitte ist *keine* generalisierte Gewebeeosinophilie, hingegen eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten in allen Gefässen zu sehen. Andererseits finden sich praktisch überall dort, wo es zu *entzündlichen Infiltraten* gekommen ist, äusserst zahlreiche eosinophile Granulozyten: In der Leber finden sie sich im Bereich zentraler Läppchennekrosen und in den angrenzenden Portalfeldern, im Pankreas zeigen sie sich im entzündlichen Infiltrat bei einer teils fibrosierenden chronischen und rezidivierenden Pankreatitis. In der *Milz* sind die Eosinophilen überall in der roten Pulpa etwas vermehrt, aber auch im Bereich des anämisch-hämorrhagischen Infarktes. Im Darmtraktus sind die Eosinophilen

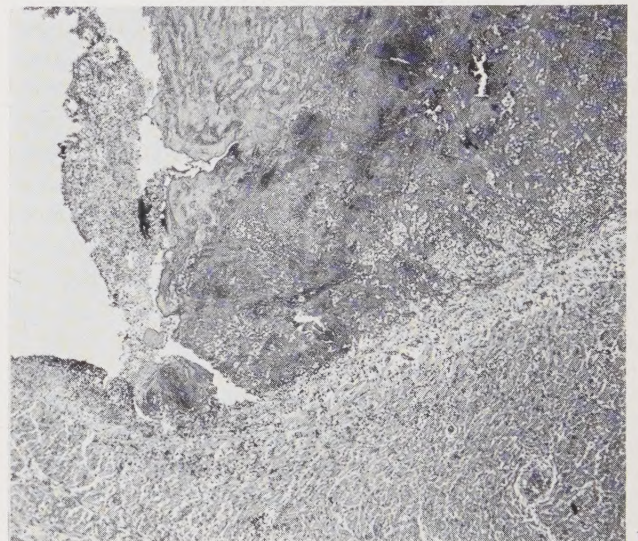
besonders subserös im Bereich der beginnenden hämorrhagischen Infarzierung zu finden, und im Mesenterium zeigen sich perivaskulär um die frischen Venenthrombosen neutrophile und eosinophile Granulozyten.

Das *Herz* wiegt 290 g, erscheint normal gross und schlaff. Spitze abgerundet, von der linken Kammer gebildet. Alle Herzhöhlen erweitert, mit wenig koagulierte, vorwiegend flüssigem Blut und etwas Speckhaut gefüllt. Foramen ovale geschlossen. Herzohren frei. Vorhofendokard zart und spiegelnd, ohne Thrombosen, Herzklappen zart mit Ausnahme einer geringen Sklerose am Schliessungsrand der Valvula mitralis. Keine Verwachsungen der Sehnenfäden. Trabekel, Papillarmuskeln und parietales Endokard im allgemeinen regelrecht.

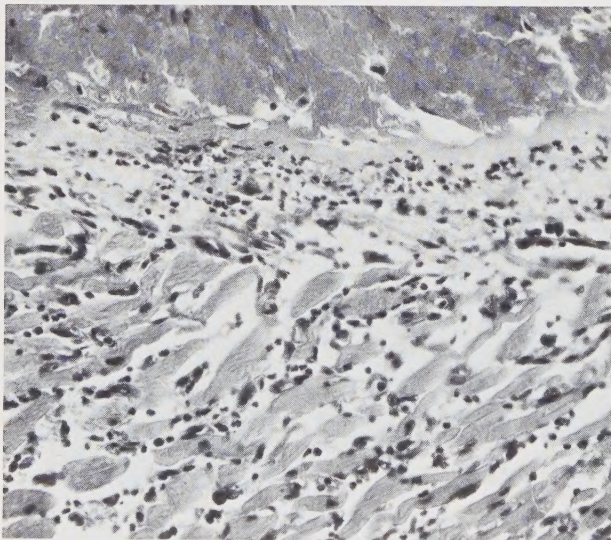
Im Bereich der linken *Kammerhinterwand* jedoch (Abb. 3) findet sich basisnahe, unter dem hinteren Mitralsegel gelegen eine ovaläre, mässig scharf begrenzte, ca. 20–25 mm messende grau-bräunliche, an der Oberfläche etwas zottige und geriffelte Auflagerung. Sie hat die Sehnenfäden des hinteren Mitralsegels und die entsprechenden



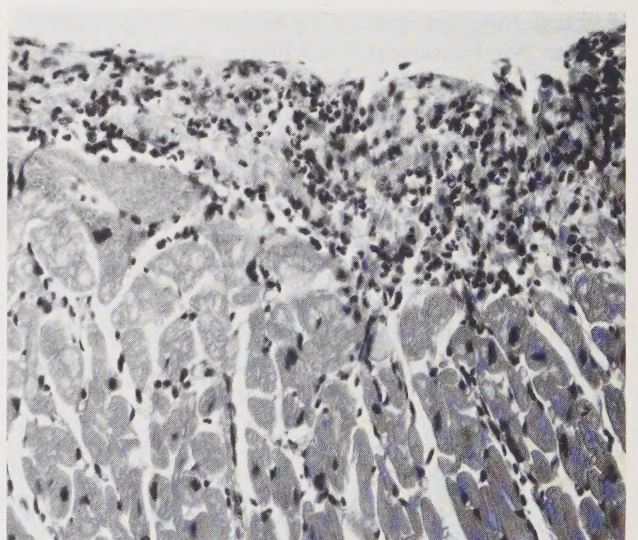
a



b



c



d

Abb. 4. – a) Rand einer Melanommetastase in der Leber mit massiver Infiltration durch eosinophile Granulozyten. H.-E., 300fach. – b) Übersicht über die thrombotische Endocarditis parietalis. H.-E., 30fach. – c) Ausschnitt aus der thrombotischen Läsion mit den Fibrinauflagerungen. Deutliche Verbreiterung des Endokards. Dieses und die subendokardialen Schichten des Myokards sind von vorwiegend eosinophilen Granulozyten durchsetzt. H.-E., 190fach. – d) Parietale Endokarditis mit Verdickung des Endokards, Einzelfasernekrosen, eingelagerten Fibrinmassen sowie dichter Infiltration durch eosinophile Granulozyten. H.-E., 190fach.

Papillarmuskelteile teilweise eingemauert, zum grösseren Teil ziehen die Fäden aber über die Auflagerung hinweg. Das aufgelagerte Material ist brüchig, haftet recht fest und erweist sich auf Schnitt als ca. 5 mm dicker Belag. Das darunterliegende Myokard ist etwas trübe, das entsprechende Endokard erscheint teilweise weisslich verdickt. Das restliche Myokard ist braun-rot glänzend und von mässig vielen feinen, stecknadelkopfgrossen weissen Fibroseflecken durchsetzt. Die Kranzarterien zeigen zum Teil verkalkte Intimapolster ohne wesentliche Stenose des Lumens.

Histologisch ist das Myokard im Bereich der rechten und linken Kammer im allgemeinen intakt. Sowohl in der rechten wie in der linken Kammer nur vereinzelt herdförmig, besonders subendokardial, perivaskuläre Ansammlungen von wenigen eosinophilen Granulozyten, begleitet von einigen Lymphozyten und Histiocyten. Keine Fasernekrosen. Epikard intakt.

An der linken Kammerhinterwand besteht die Auflagerung aus Fibrinmassen, welche an der Oberfläche unregelmässig zerfetzt sind und vielfach recht dicht von Kerntrümmern und neutrophilen Granulozyten durchsetzt werden. Auch zeigen sich mehr in der Mitte des aufgelagerten Polsters als an der Oberfläche zahlreiche *grampositive Bakterienrasen*. In der Tiefe gegen das Endokard zu erfolgt eine netzförmige Organisation der abgelagerten Fibrinmassen durch einwandernde Histiocyten, neutrophile Granulozyten und schliesslich herdförmig auch schon einzelne Fibroblasten. Eine Gefässneubildung ist nur ganz selten unmittelbar an der Endokardoberfläche zu finden (Abb. 4b, c).

Das darunterliegende *Endokard* ist deutlich verbreitert, teils durch kollagenes Bindegewebe, vielfach aber nur durch Ödem, Wucherung von Fibroblasten und Infiltration durch recht zahlreiche eosinophile Granulozyten. Die neutrophilen Granulozyten treten hier in den Hintergrund; es finden sich aber auch Lymphozyten und Histiocyten. Dieses entzündliche Infiltrat greift auch mit massenhaft Eosinophilen auf das angrenzende Myokard-Interstitium über. Es ist aber auf die innerste Muskelschicht begrenzt. Die intramuralen kleinen Arterien und Venen sind hier intakt, die Muskelfasern nur vereinzelt verstärkt eosinophil.

In der Umgebung der grösseren Ablagerungen finden sich im Endokard und unmittelbar subendokardial eingelagerte Fibrinmassen sowie ein ausserordentlich dichtes Infiltrat von eosinophilen Granulozyten zusammen mit frischen Blutungen, eindeutigen Einzelfasernekrosen und Fibroblastenwucherungen. Es handelt sich dabei um mikroskopisch kleine Herde, welche zum Teil noch von vollständig erhaltenem Endothel überzogen werden; eine parietale Thrombenbildung ist hier nicht nachweisbar (Abb. 4d). Die gleichen Herde finden sich auch in der *Vorderwand* der linken Herzkammer. Sie liegen oft in den Nischen zwischen Trabekeln und Papillarmuskelabgängen. Die Mitralklappe zeigt am Ansatz die altersentsprechenden degenerativen Veränderungen, am freien Rand etwas Sklerose und Ödem, doch fehlen entzündliche Infiltrate, Vaskularisation und thrombotische Auflagerungen. Die Sehnenfäden oberhalb der beschriebenen parietalen Läsion sind intakt. Der beschriebene grosse Herd hat sich an einer Stelle bis zu einem Papillarmuskel des hinteren Mitralsegels ausgebreitet und verbackt den Zwischenraum zwischen diesem und dem parietalen Endokard. Vereinzelte Auflagerungen finden sich auch am Sehnenansatz eines Papillarmuskels. Hier ist das wenige darunterliegende straffe Bindegewebe intakt, und nur das lockere subendokardiale Bindegewebe ist ödematös verbreitert, hyperämisch und ebenfalls dicht von eosinophilen Granulozyten infiltriert.

Diskussion

Unser Patient wies also drei krankhafte Hauptveränderungen mit ihren Folgezuständen auf: 1. das metastasierende maligne Melanom, 2. das eosinophile Leukämoid, 3. die subakute thrombotische Endocarditis parietalis (Löffler). Sie sollen einzeln besprochen und die möglichen pathogenetischen Zusammenhänge zwischen ihnen diskutiert werden.

1. Malignes Melanom

Schon der Primärtumor liess mit dem tiefen invasiven Wachstum, entsprechend dem Stadium IV nach Clark und Mihm, eine schlechte Prognose erwarten. Trotz lokaler Radiotherapie treten nach etwa einem und nach eineinhalb Jahren lokale Rezidive bzw. Metastasen in Haut und Subkutis auf. Etwa 3 Jahre nach Exzision des Primärtumors beginnt der Allgemeinzustand des Patienten sich zu verschlechtern; 4 Monate vor dem Exitus wird radiologisch eine Lungenmetastase und erst 2 Monate vor dem Tode die Lebermetastasierung klinisch-biopsisch festgestellt. Dem Autopsiebefund zufolge müssen die hämatogenen Metastasen, insbesondere die Lebermetastasen, welche während einer langen Periode der gesamthaft 4jährigen Überlebenszeit ein nur geringes Wachstum aufgewiesen haben, in den letzten Lebensmonaten rapide gewachsen sein. Entsprechend ist der Tumor histologisch bei der Autopsie stärker entdifferenziert als beim Primärexizisat und bei den Lokalrezidiven.

Als Besonderheit ist die elektive hämatogene Metastasierung in die Leber nach Passage des Lungenfilters zu erwähnen, die nicht dem üblichen Metastasenmuster des malignen Melanoms [31] entspricht. Sonst aber weicht der Tumor – auch mit dem Auftreten überwiegend amelanotischer Metastasen – nicht vom üblichen Bild ab.

2. Eosinophiles Leukämoid

Dem Autopsiebefund entsprechend litt unser Patient eindeutig an einer eosinophilen leukämoiden Reaktion, und retrospektiv sind auch die klinisch-hämatologischen Befunde gut damit vereinbar. Sie wurde erstmals 2 Monate vor dem Tode mit einer Leukozytose von fast 50 000/mm³ und fast 40% reifen Eosinophilen im peripheren Blut festgestellt. Die Gesamtleukozyten stiegen einen Monat vor dem Tode auf das Maximum von 102 000, die Eosinophilen absolut auf über 50 000/mm³. Trotz 4wöchiger Prednison- und 3wöchiger Myleran-Behandlung sanken die Gesamtleukozyten nur unbedeutend ab und betrugen kurz vor dem Exitus immer noch 75 000/mm³. Der absolute Eosinophilenwert blieb mit 45 000/mm³ praktisch unverändert. Im übrigen fand sich lediglich eine mässige *Thrombozytopenie*. Die Werte schwankten in der terminalen Untersuchungsperiode zwischen 75 000 und 158 000/mm³ ohne eindeutige Beziehung zum Verlauf der Gesamtleukozytenzahl und Eosinophilenzahl und ohne sichere Beeinflussung durch die Therapie.

Das Vorliegen einer *eosinophilen myeloischen Leukämie* [3, 6] kann autopsisch und retrospektiv auch klinisch-hämatologisch ausgeschlossen werden. Hämatologisch fand sich keine Ausschwemmung unreifer oder gar atypischer Markzellen in das Blut, und auch im Knochenmarkpunktat waren solche nicht nachweisbar. Es fehlten eine Anämie und ausgeprägtere Thrombopenie. Die niedrige alkalische Leukozytenphosphatase könnte für eine Leukose sprechen. Niedrige Werte (0–14) fanden sich aber auch bei leukämoiden Reaktionen in 6% der Zellen [19], schliessen also eine solche nicht aus. Ein Philadelphia-Chromosom konnte nicht nachgewiesen wer-

den. Autoptisch findet sich lediglich die massive Vermehrung eosinophiler Myelozyten und reiferer Formen im Mark, aber ohne pathologische Zellformen mit einem gesamthaft nur mässig vermehrten blutbildenden Knochenmark. Im Gewebe finden sich die eosinophilen Granulozyten lediglich im Bereich entzündlicher Infiltrate, z. B. peritumoral, oder im Bereich des Darminfarktes, nicht aber generalisiert in den perivaskulären Räumen. Milz, Lymphknoten und Leber zeigen keine leukämischen Infiltrate.

Die Ursache der leukämoiden eosinophilen Reaktion ist zweifellos im metastasierenden malignen Tumor zu suchen. Eine Parasitose konnte weder klinisch noch autoptisch nachgewiesen werden. Andere Erkrankungen, die manchmal auch mit enorm hoher Bluteosinophilie einhergehen können, wie die Periarteriitis nodosa oder die disseminierte eosinophile Kollagenose von ENGFELDT und ZETTERSTRÖM [10] konnten autoptisch ausgeschlossen werden.

Das paraneoplastische eosinophile Leukämoid ist selten. An hämatologischen Veränderungen bei malignen Tumoren finden sich häufiger relative und absolute Lymphopenien [2, 32] und neutrophile leukämoid Reaktionen [29].

Unter 73 Fällen von Leukämoid bei malignen Tumoren fanden sich 63% neutrophile, 30% lymphatische und 7% eosinophile Reaktionen [29]. Viel häufiger als bisher vermutet, finden sich aber bei malignen Tumoren leichte Eosinophilien von 5–20%. Sie werden bei bis zu 25% der Patienten gefunden [2, 12, 14].

Wir haben alle 63 Fälle von paraneoplastischem eosinophilem Leukämoid, die wir im Schrifttum von der ersten Mitteilung durch REINBACH 1893 [24] bis 1975 gefunden haben, nach Tumorarten geordnet in Tabelle 1 zusammengestellt. Die 6 Literaturfälle und die eigene Beobachtung mit gleichzeitiger Endocarditis parietalis Löffler werden gesondert besprochen (Tab. 2). Aufgeführt sind die Maximalwerte der Leukozyten und der prozentuale Eosinophilenanteil, wobei teilweise offensichtlich starke relative Eosinophilien vorla-

gen. Die älteste Sammelstatistik stammt von ISAACSON und RAPAPORT [14], die neueste von BAUKE und RÖTTGER [2]. Alle Fälle wurden als massive Eosinophilien (meist über 20%) oder als eosinophile leukämoid Reaktionen publiziert. Was aus Tabelle 1 nicht hervorgeht, ist, dass bei allen Fällen eine Vermehrung der absoluten Eosinophilenzahl bestand. Eine eosinophile leukämoid Reaktion wurde bei 0,54% der malignen Tumoren einer Untersuchungsreihe gesehen [14]. Sie soll ein schlechtes prognostisches Zeichen sein [12]. So werden denn auch in über 90% der Fälle bereits Metastasen gefunden [14]. Es zeigt sich dies sehr deutlich bei unserem Patienten, bei dem das eosinophile Leukämoid erst zum Zeitpunkt der rasch zunehmenden Lebermetastasierung auftrat. Unseres Wissens wurde eine solche Reaktion erst 2mal bei gutartigen Tumoren, zwei Uterusmyomen, beobachtet [9].

Als Primärtumor finden sich am häufigsten Bronchus- und Kolonkarzinome, daneben aber ein breites Spektrum anderer Geschwülste, wobei sowohl epitheliale wie mesenchymale Malignome vorkommen. Ob bestimmte Tumorarten besonders häufig eosinophile Leukämoid auslösen, ist fraglich; immerhin fällt auf, dass das so häufige Mammakarzinom in der Statistik nur 2mal vorkommt. Dass dieses Syndrom vorwiegend bei Männern auftritt, hängt möglicherweise mit der Geschlechtsverteilung der verantwortlichen Tumoren zusammen, was für leukämoid Reaktionen bei Tumoren im allgemeinen gilt [29]. Die Altersverteilung entspricht derjenigen der zugrundeliegenden Geschwulstleiden. Es fand sich nur 1 Fall von metastasierendem Melanom [25], der jedoch nur cursorisch in einer tabellarischen Zusammenstellung erwähnt wird.

Es liessen sich keine Besonderheiten von Tumorgrosse, Ausbreitung und Morphologie eruieren, abgesehen von der meist vorliegenden oben erwähnten Metastasierung. Auch in unserem Falle sind keine

Tabelle 1. Eosinophiles Leukämoid als paraneoplastisches Syndrom bei malignen Tumoren, zusammengestellt aus Einzelpublikationen und publizierten Sammelstatistiken [2, 4, 11, 14] zwischen 1893 und 1975. Mehrfach beschriebene Fälle sind nur einmal aufgeführt

Tumorklassifikation	Zahl der Fälle	Leukozyten/mm ³	Eosinophile
Bronchialkarzinome [2, 4, 11, 14, 27]	10	11 000–140 000	24–47%
Kolonkarzinome [2, 4, 11, 14]	11	8 000– 81 200	10–65%
Magenkarzinome [2, 4, 11, 14, 27]	7	15 000–160 000	13–93%
Pankreaskarzinome [4, 14, 30]	5	5 700– 28 000	11–80%
Primäre Leberzellkarzinome [2]	2	66 750–104 000	31–40%
Gallenblasen- und Ductus-hepaticus-Karzinome [2, 4, 14]	3	6 000– 25 600	11–28%
Collum- und Corpus-uteri-Karzinome [1, 4, 14]	4	15 000– 36 000	45–70%
Mammakarzinome [14]	2	7 500– 7 900	14–17%
Prostatakarzinome [2]	1	nicht bestimmt	32%
Hypernephroide Karzinome [2, 4]	2	22 000– 49 600	52–70%
Nebennierenkarzinome [14]	1	8 500	16%
Schilddrüsenkarzinome [4, 11]	2	117 000–180 000	70–75%
Maligne Melanome [25]	1	39 200	47%
Sarkome, fibro-/lipo-/retikulozelluläre Typen [2, 4, 11, 14]	9	9 000–312 000	10–86%
Unklare Tumoren [4, 14]	3	11 400– 39 100	15–52%
Total	63		

Tabelle 2. Endocarditis parietalis fibroplastica bei malignen Tumoren mit reaktivem eosinophilem Leukämoid

Tumor	Alter, Geschlecht	Leuko. /mm ³	Eos.	Kammer- befall	Stadium			Kardiale Symptomatik, embolische Manifestation
					akut	thromb.	fibr.	
M. Hodgkin [16]	50 J. ♂	125 000	80,5%	beidseits	+			Ekg.: Innenschichtschaden, Tachykardie; progrediente Herzinsuffizienz, Kardiomegalie 500 g, Hypertrophie bds., diffuse Mikroembolien mit Infarkten in Hirn u. Milz
M. Hodgkin [17]	24 J. ♂	48 000	86,0%	beidseits	+			keinerlei kardiale Symptomatik; anämischer Milzinfarkt
M. Hodgkin [18]	31 J. ♀	33 000	61,0%	links			+	Ekg.: ST-Senkung; Systolikum über Spitze; Kardiomegalie; Hypertrophie ♀ links; progrediente Herzinsuffizienz; 0 Mikroembolien; 0 embolische Manifestation
Retikulosarkom [23]	56 J. ♂	97 000	46,2%	links	+			keine kardiale Symptomatik
Lymphosarkom (?) [24]	31 J. ♀	120 000	48,0%	rechts	+			keine klinischen Angaben; keine histologische Untersuchung
Bronchuskarzinom [1]	51 J. ♂	53 000	76,0%	beidseits			+	Ekg.: Rechtsschenkelblock; progrediente Herzinsuffizienz, Kardiomegalie
Malignes Melanom (eig. Fall)	62 J. ♂	102 300	65,0%	links	+			Ekg.: o.B., keinerlei kardiale Symptomatik; Systolikum über Spitze; Herz eutroph 290 g; keine Mikroembolien; anämische Milzinfarkte

Besonderheiten des malignen Melanoms, wie etwa besonders ausgedehnte Tumornekrosen, festzustellen. Der Kausalzusammenhang zwischen Tumor und eosinophilem Leukämoid lässt sich in unserem Falle einerseits durch den klinischen Verlauf belegen: Das Leukämoid tritt erst mit dem beschleunigten und sich klinisch manifestierenden Wachstum der Lebermetastasen auf; immerhin fand sich 2 Jahre früher, kurz nach der Exzision des zweiten Lokalrezidivs, eine leichte Leukozytose mit einer Eosinophilie von 10%. Andererseits zeigt sich histologisch eine Eosinophilie im peritumoralen Gewebe, was vom topographischen Standpunkt aus eine kausale Beziehung nahelegt. Diese eosinophile Stromareaktion war nicht im Primärtumor, wohl aber in den ersten Lokalrezidiven schon nachweisbar.

Die Pathogenese der paraneoplastischen leukämoiden und insbesondere eosinophilen Reaktionen ist noch weitgehend ungeklärt.

Eine Reihe von Faktoren mit nachgewiesener eosino-chemotaktischer Wirkung sind bis heute bekannt. Es handelt sich dabei vor allem um sogenannte Mediatorsubstanzen, die während humoraler und zellulärer immunologischer Reaktionen freigesetzt werden. Substanzen wie Histamin, C_{5a}, ECF_p, ein von den T-Lymphozyten selbst produzierter humoraler Faktor, ECF-A (= eosinophilic-chemotactic factor of anaphylaxis), ein Polypeptid mit Molekulargewicht 500, welches bei Immunreaktionen vom Soforttyp von den Mastzellen freigesetzt wird und bisher nur in Lungengewebe nachgewiesen werden konnte [5, 21, 22, 34].

Als Ursache für das Auftreten eines eosinophilen Leukämoids bei malignen Tumoren werden deshalb vor allem Überempfindlichkeits- und andere immunologische Reaktionen diskutiert, welche durch Interaktion zwischen Tumorantigenen und ihren Antikörpern oder auch durch direkten Kontakt mit spezifischen T-Lymphozyten zur Freisetzung eosino-chemotaktischer Faktoren führen würden [1, 14, 32].

Tatsächlich gelang, bisher wenigstens in 2 Fällen der Nachweis solcher Faktoren im Tumorgewebe selbst. Im Fall eines anaplastischen Bronchuskarzinoms wurde aus dem Biopsie- und Autopsie-

material ein eosino-chemotaktischer Faktor extrahiert, der chemisch von ECF-A nicht unterscheidbar war. Dieser wurde, da er vom Tumor selbst produziert worden war, ECF-CA (C = Carcinom) genannt [28]. Ebenso konnte durch Gelfiltration aufgeschwemmter Lymphknotenzellkulturen bei einem Fall von M. Hodgkin ein solcher Faktor gewonnen werden, der das gleiche Molekulargewicht wie ECF-A besass [15].

3. Endocarditis parietalis eosinophilica

Erst die Autopsie ergab bei unserem Patienten das Vorliegen einer typischen eosinophilen Parietalendocarditis in der linken Herzkammer mit einer etwa zweifrankenstückgrossen Pariethal thrombose an der Hinterwand unter dem hinteren Mitralsegel. Das Endokard war hier vorwiegend akut mit einem überwiegend aus eosinophilen Granulozyten bestehenden Infiltrat durchsetzt. Das darüberliegende Endothel war in den Randbezirken noch erhalten, im Zentrum aber von einem eher frischen, noch kaum entzündlich infiltrierten und kaum organisierten Thrombus ersetzt, in dem vereinzelt auch Bakterien nachweisbar waren. Das Endokard der Vorderwand zeigte vereinzelte analoge Infiltrate. Nur an der Hinterwand fanden sich vereinzelte Fasernekrosen des darunterliegenden Myokards und ein Übergreifen des entzündlichen Infiltrates auf die Muskelschicht. Einige herdförmige kollagene Fibroseherde in der Umgebung der Hauptläsion waren vielleicht Folge etwas älterer Endokarditis herde, könnten aber auch im Zusammenhang mit der Koronarsklerose und der geringen feinfleckigen Myokardfibrose entstanden sein. Insgesamt erschien der entzündlich-thrombotische Prozess am Endokard frisch, lediglich Tage bis Wochen alt.

Wir verdanken BROCKINGTON und OLSEN [8] eine ausgezeichnete klinisch-pathologische Studie der 1936 erstmals von LÖFFLER [20] beschriebenen, dann von WEISS-CARMINE [33] erneut bearbeiteten Endokard-

erkrankung. Sie haben 90 bis 1973 mitgeteilte Fälle durchgesehen und in 30 dieser Fälle die histologischen Befunde selber nachgeprüft. Pathologisch-anatomisch konnten sie dabei 4 *Stadien* auseinanderhalten:

1. *Akute, oft nekrotisierende Endomyokarditis* mit reichlich Eosinophilen, aber nur seltenen Parietalthrombosen.
2. *Thrombotisches Stadium*, mit dicker Parietalthrombenbildung und einer Infiltration des Endokards durch reichlich Eosinophile, aber noch ohne Granulationsgewebe oder Fibrose und nur geringem Myokardbefall.
3. *Parietalthrombose mit Organisation*, beginnender gefässreicher entzündlicher Endokardfibrose und reichlich Eosinophilen.
4. *Hyaline Parietalfibrose*, oft mit zusätzlicher Thrombose und unregelmässiger Infiltration durch Eosinophile (LÖFFLER [20]).

Es lag demnach in unserem Fall das *thrombotische Stadium* einer charakteristischen eosinophilen Parietalendokarditis vor mit noch einzelnen Myokardnekrosen des Stadiums 1 und teils schon beginnender Thrombusorganisation des Stadiums 3 von BROCKINGTON und OLSEN. Als Besonderheit fand sich bei der an sich recht häufigen Lokalisation an der linken Kammerhinterwand ein *Übergreifen auf die Sehnenfäden und die Papillarmuskeln* des hinteren Mitralsegels. Klinisches Korrelat einer möglicherweise dadurch entstandenen *Mitralinsuffizienz* war das zu Lebzeiten festgestellte systolische Geräusch. Von der Parietalthrombose aus ist es lediglich zu einer *Embolie* in die Milz unter Ausbildung eines Milzinfarktes gekommen, der klinisch stumm blieb. Die histologisch nachgewiesene *bakterielle* Besiedelung des Thrombus hatte noch nicht zu einer eitrigen Reaktion und dementsprechend nicht zum Bild der bakteriellen Endokarditis geführt; diese gehört denn auch nicht zu den üblichen Komplikationen der eosinophilen Parietalendokarditis und fand sich nur in 3 von 90 Fällen [8].

Nach der *Ursache* der – definitionsgemäss bei allen Fällen stets vorliegenden – Bluteosinophilie konnten BROCKINGTON und OLSEN [8] die 90 Fälle in 22 Fälle bei eosinophiler Leukämie, 25 Fälle mit reaktiver Eosinophilie und 43 Fälle mit Eosinophilie ungeklärter Ursache einteilen.

Die uns hier wegen unserer eigenen Beobachtung interessierenden 25 Parietalendokarditiden bei *reaktiven* Eosinophilien traten im Rahmen folgender Grunderkrankungen auf: Polyarteriitis (8), Asthma bronchiale (6), Parasitosen (3), maligne Tumoren (6). Wir haben bei der Nachprüfung des Schrifttums bis heute insgesamt 6 Fälle von paraneoplastischer Eosinophilie gefunden und haben diese mit unserem eigenen Fall in Tabelle 2 zusammengestellt.

Den Fall von BRINK und WEBER [7] wurde nicht eingeschlossen, weil bei diesem Patienten mit einem nicht-metastasierenden, obstruierenden Karzinom des Ductus hepaticus nie eine Bluteosino-

philie bestand. BROCKINGTON und OLSEN [8] führen leider zwei Fälle *ohne* Tumoren (Fall *Viala* und Fall *Mautner*) unter ihren sechs paraneoplastischen Formen auf und reihen den Fall von PAVIOT et al. [23] mit dem Retikulumzellsarkom bei den Karzinomen ein. Als Sonderform haben wir einen Fall von Löffler-Endokarditis bei einem Kleinkind mit lymphatischer Leukose [5] in unserer Zusammenstellung nicht berücksichtigt. Beim historisch wichtigen Fall von REINBACH [24] kann es sich um eine andere Sarkomform oder um ein Lymphogranulom gehandelt haben.

Es finden sich somit zu den bereits aufgeführten 63 Fällen von paraneoplastischem eosinophilem Leukämoid mit unserer neuen Beobachtung 7 *weitere Fälle*, bei denen sich *zusätzlich eine eosinophile Parietalendokarditis* entwickelt hat. Sie war 3mal in beiden Kammern, 3mal nur in der linken und 1mal nur in der rechten Kammer lokalisiert. 5mal fand sich das thrombotische, 2mal bereits das fibrös-hyaline Stadium des Prozesses. 4mal hatte sich die kardiale Erkrankung klinisch manifestiert, 3mal ist es zu Grosskreislauf-embolien mit Infarkten in Gehirn und Milz gekommen.

Die sich kardiovaskulär manifestierenden Fälle von Eosinophilie werden oft zu dem von HARDY und ANDERSON 1968 [13] beschriebenen «hypereosinophilen Syndrom» gerechnet. Dieses ist aber vorwiegend klinisch definiert und erscheint uns pathologisch-anatomisch nicht genügend scharf abgegrenzt. Für unsere Fälle scheint sich uns der Begriff deshalb zu erübrigen.

Betrachten wir nun abschliessend die drei hauptsächlichen Krankheitsmanifestationen bei unserem Patienten. Es darf wohl aufgrund des klinischen Verlaufes und des pathologisch-anatomischen Befundes postuliert werden, dass es bei ihm infolge des metastasierenden malignen Melanoms zu einer eosinophilen leukämoiden Reaktion gekommen ist. Diese hat ihrerseits zur Ausbildung einer subakuten thrombotischen eosinophilen Parietalendokarditis geführt. Dieser pathogenetische Ablauf erscheint nach den klinischen und morphologischen Befunden durchaus möglich. Die Frage, warum es beim paraneoplastischen eosinophilen Leukämoid nicht häufiger zur Parietalendokarditis kommt, bleibt offen. Eine Erklärungsmöglichkeit liegt darin, dass die Eosinophilie bei den Tumorpatienten für die Entwicklung der kardialen Komplikation nicht genügend lange andauert, weil die Patienten schon vorher ihrem Grundleiden erliegen.

Die Art der malignen Tumoren (s. Tab. 2), die zur eosinophilen Parietalendokarditis führen, weicht etwas von denjenigen mit ausschliesslichem eosinophilem Leukämoid (s. Tab. 1) ab. So finden sich auffällig viele maligne Lymphogranulome und relativ viel weniger häufig Karzinome. Vielleicht wird sich hier künftig ein Hinweis auf die Pathogenese ergeben. Vorerst muss es bei der Feststellung der Diskrepanz bleiben.

Es muss schliesslich noch die Frage erörtert werden, ob die Parietalendokarditis nicht auch als *direktes* paraneoplastisches Phänomen zu deuten wäre. Be-

kanntlich führen maligne Tumoren nicht nur zu peripheren Venenthrombosen infolge Hyperkoagulabilität, sondern auch zur disseminierten intravasalen Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie und schliesslich zur verrukösen Endocarditis valvularis [29 Übersicht]. Die verruköse Endokarditis ist an den Mitral- die Aorten- und selten an den Trikuspidalklappen lokalisiert. Es ist aber unseres Wissens noch nie eine akute thrombotisch-verruköse Parietalendokarditis als direktes paraneoplastisches Phänomen in der gleichen Art wie die valvuläre «Tumorendokarditis» beschrieben worden. Diese fehlt auch in unserem Beobachtungsgut.

Wenn auch in der Eosinophilie, sei es nun die Bluteosinophilie oder die Infiltration des Endokards oder Myokards durch eosinophile Granulozyten, die Ursache der Endokardschädigung mit Parietalthrombose zu suchen ist, so bleibt die Frage nach dem pathogenetischen Mechanismus weiter offen. Für die Diskussion hypothetischer Möglichkeiten sei auf frühere Untersuchungen und Übersichtsarbeiten verwiesen [16, 21]. Auf die gelegentlich postulierte Auslösung einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit multiplen Mikrothrombosen im Gefolge einer Eosinophilie finden sich in unserem Falle keine Hinweise. Jedenfalls liessen sich autopsisch keine disseminierten Mikrothromben nachweisen. Ob die klinisch festgestellte mässige Thrombozytopenie bei einmal festgestelltem normalem Fibrinogenwert im Blut Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie ist, bleibt sehr fraglich. Wie auch der pathogenetische Zusammenhang sich einmal klären sollte, unsere histologische Untersuchung lässt doch annehmen, dass die an sich ungeklärte Ansammlung eosinophiler Granulozyten im parietalen Endokard und unmittelbar angrenzenden Myokard der Parietalthrombenbildung vorangeht und diese möglicherweise durch irgendeine Endokardschädigung auslöst. Mit unserer Mitteilung und der Zusammenstellung der vergleichbaren Beobachtungen im Schrifttum wollten wir aber in erster Linie auf diese zwar seltene, aber interessante eosinophile leukämoide Reaktion als direkte und die konsekutive Parietalendokarditis als indirekte paraneoplastische Manifestation eines malignen Tumors aufmerksam machen.

Wir danken den Herren Prof. F. OTT, Dermatologische Universitätsklinik Zürich, PD Dr. H. J. KISTLER, Medizinische Klinik des Limmattalspitals, und Dr. W. WACHTER, Geroldswil, für die freundliche Überlassung der klinischen Angaben.

- 1 Barrett A. J., Barrett A.: Bronchial carcinoma with eosinophilia and cardiomegalia. *Brit. J. Dis. Chest* 69, 287 (1975).
- 2 Bauke J., Röttger P.: Hochgradige eosinophile Reaktion bei Hypernephrom. *Med. Welt* 16, 865 (1966).
- 3 Benvenisti D. S., Ultmann J. E.: Eosinophilic leukemia. Report of five cases and review of literature. *Ann. intern. Med.* 71, 731 (1969).
- 4 Blanchon P.: L'éosinophilie sanguine au cours des tumeurs malignes. *Rev. Prat.* 1, 311 (1953).
- 5 Blatt P. M., Rothstein G., Miller H. M., Cathey W. J.: Löffler's

- endocardial fibrosis with eosinophilia in association with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 44, 489 (1974).
- 6 Bousser J.: Eosinophilie et leucémie. *Sang* 28, 553 (1957).
- 7 Brink A. J., Weber H. W.: Fibroplastic parietal endocarditis with eosinophilia. *Amer. J. Med.* 34, 52 (1963).
- 8 Brockington I. F., Olsen E. G. J.: Löffler's endocarditis and Davies' endomyocardial fibrosis. *Amer. Heart. J.* 85, 308 (1973).
- 9 Buka N. J.: Eosinophilia associated with uterine leiomyomas. *Canad. med. Ass. J.* 93, 163 (1965).
- 10 Engfeldt B., Zetterström R.: Disseminated eosinophilic collagen disease. *Acta med. scand.* 153, 337 (1956).
- 11 Fendler J. P.: Les hyperéosinophilies au cours des cancers. *Presse méd.* 40, 2239 (1965).
- 12 Grewe H. E., Schlitter H. E.: Die praktische Bedeutung der Bluteosinophilie bei malignen Tumoren. *Med. Klin.* 40, 1695 (1955).
- 13 Hardy W. R., Anderson R. E.: The hypereosinophilic syndromes. *Ann. intern. Med.* 68, 1220 (1968).
- 14 Isaacson N. H., Rapaport P.: Eosinophilia in malignant tumors – its significance. *Ann. intern. Med.* 25, 893 (1946).
- 15 Kay A. B., McVie J. G., Stuart A. E., Krajewski A.: Eosinophil chemotaxis of supernatants from cultured Hodgkin's lymph node cells. *J. clin. Path.* 28, 502 (1975).
- 16 Keiser G., Rüttner J. R., Wacker H., Meienberg O., Luz A.: Hypereosinophiles Syndrom mit Endocarditis parietalis fibroplastica Löffler bei Lymphogranulom Hodgkin. *Dtsch. med. Wschr.* 99, 1820 (1974).
- 17 Koide O., Kogure T.: An autopsy case of Hodgkin's disease with marked eosinophilia. *Acta path. jap.* 9, 1005 (1959).
- 18 Latotski H.: Zum Krankheitsbild der Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie (Löffler). *Med. Klin.* 55, 2325 (1960).
- 19 Leonard B. J., Israëls M. C. G., Wilkinson J. F.: Alkaline phosphatase in white cells in leukemia and leukaemoid reactions. *Lancet* 1958/I, 289.
- 20 Löffler W.: Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie, ein eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz. med. Wschr.* 66, 817 (1936).
- 21 Maier C.: Endocardial fibrosis and eosinophilia. *Path. et Microbiol. (Basel)* 43, 98 (1975).
- 22 Miller A. M., McGarry M. P.: A diffusible stimulator of eosinophilopoiesis produced by lymphoid cells. *Blood* 48, 293 (1976).
- 23 Paviot J., Levrat M., Guichard A.: L'éosinophilie sanguine des tumeurs malignes. *Ann. Anat. path.* 12, 113 (1935).
- 24 Reinbach G.: Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 46, 486 (1893).
- 25 Robinson W. C.: Paraneoplastic syndromes. Granulocytosis in neoplasia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 230, 212 (1974).
- 26 Rüttner J. R.: Pathology of endocarditis parietalis eosinophilica Löffler. *Path. et Microbiol. (Basel)* 43, 93 (1975).
- 27 Sataline L. R., Mobley E.: Eosinophilia associated with metastatic carcinoma. *Ohio med. J.* 63, 1474 (1967).
- 28 Wassermann S. I., Goetzl E. J., Ellman L., Austen K. F.: Tumor associated eosinophilotactic factor. *New Engl. J. Med.* 290, 420 (1974).
- 29 Thomas C., Windt T., Grom E.: Hämatologische und endokrine Formen des paraneoplastischen Syndroms. F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart/New York 1974.
- 30 Vidal Plà R., Llorens Salvans V., Villagrasa M.: La eosinofilia como síndrome paraneoplasico. A proposito de un caso de gran eosinofilia asociada a neoplasia pancreatica. *Med. clín. (Barcelona)* 62, 487 (1974).
- 31 Walther H. E.: Krebsmetastasen. Schwabe & Co., Basel 1948.
- 32 Willis R. A.: The spread of tumours in the human body, 4. Aufl., Kap. 7, 10 und 11. Butterworth & Co. Ltd., London 1952.
- 33 Weiss-Carmine S.: Die Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie (Löffler) und ihre Stellung im Rahmen der Parietalendocarditiden. *Schweiz. med. Wschr.* 87, 890 (1957).
- 34 Zucker-Franklin D.: Eosinophil function and disorders. *Advanc. intern. Med.* 19, 1 (1974).



